

Ремоделирование артерий почек малого диаметра в прогнозе прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите

Левицкая Е. С.¹, Батюшин М. М.¹, Чистяков В. А.², Разина А. В.¹, Дударев И. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ростов-на-Дону; ²ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Оценить влияние структурной перестройки артерий почек малого диаметра на вероятность развития тубулоинтерстициального фиброза у пациентов с хроническим гломерулонефритом.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 97 пациентов с первичными гломерулонефритами. Средний возраст пациентов составил 37,27±1,2 лет. Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие показаний к проведению нефробиопсии. При нефробиопсии производился анализ состояния почечной ткани, в частности наличие или отсутствие тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ). На основании наличия или отсутствия признака ТИФ пациенты были ранжированы в 2 группы. К первой группе отнесены пациенты с ТИФ, ко второй — без ТИФ. В рамках нефробиопсии была проведена вазометрия — измерение структур почечных артерий малого диаметра. Учитывались показатели внутреннего и внешнего диаметров, толщина стенки артерии, интимы, меди, комплекса интима-меди (КИМ), сосудистая масса.

Результаты. Установлено влияние размера внутреннего и внешнего диаметров междольковой артерии (МА) на изучаемый риск. Необходимо отметить, что вероятность развития ТИФ повышается при уменьшении внутреннего диаметра МА (χ^2 -критерий =5,34, $p=0,02$) и увеличении внешнего диаметра МА (χ^2 -критерий =7,77, $p=0,005$). Толщина интимы не имеет статистически достоверного

влияния на риск формирования ТИФ ($p=0,29$), тогда как толщина меди имеет высоко достоверное статистическое значение в ремоделировании почечной ткани (χ^2 -критерий =13,71, $p=0,0002$). Установлено статистически достоверное влияние увеличения сосудистой массы на риск ТИФ (χ^2 -критерий =6,55, $p=0,01$).

Заключение. Установлено, что изменение структуры артерий почек малого диаметра при хроническом гломерулонефрите происходит по гипертрофическому типу. Показано влияние ремоделирования артериального русла малого диаметра на вероятность развития ТИФ, в частности — увеличение внешнего диаметра артерий, меди, сосудистой массы и уменьшение внутреннего диаметра.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный фиброз, междольковая артерия, прогноз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):62–68
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-62-68>

Поступила 11/03-2019

Рецензия получена 19/03-2019

Принята к публикации 20/04-2019



Role of remodeling of small diameter kidney arteries in the prognosis of progression of tubulointerstitial fibrosis in patients with chronic glomerulonephritis

Levitskaya E. S.¹, Batyushin M. M.¹, Chistyakov V. A.², Razina A. V.¹, Dudarev I. V.¹

¹Rostov State Medical University. Rostov-on-Don; ²Southern Federal University. Rostov-on-Don, Russia

Aim. To assess the role of remodeling of small diameter kidney arteries in the prognosis of progression of tubulointerstitial fibrosis in patients with chronic glomerulonephritis.

Material and methods. The study involved 97 patients with primary glomerulonephritis. The average age of patients was 37,27±1,2 years. The inclusion criterion was the presence of indications for renal biopsy. Renal biopsy was used to analyze renal tissue, in particular, for determining of tubulointerstitial fibrosis (TIF). Based on TIF sign, the patients were divided in 2 groups. The first group includes patients with TIF, the second — without TIF. Vasometry, a measurement of the renal arteries structures, was performed as part of renal biopsy. Parameters of internal and external diameters, wall thickness, intima, media, intima-media complex, vascular mass were analyzed.

Results. The influence of the size of the inner and outer diameters of the interlobular artery (MA) on the studied risk was established. Probability

of TIF developing increases with decreasing of MA inner diameter (χ^2 -criterion =5,34, $p=0,02$) and increasing of MA outer diameter (χ^2 -criterion =7,77, $p=0,005$). Intimal thickness does not have a statistically significant effect on the risk of TIF developing ($p=0,29$), whereas media thickness has a high statistical significance in renal tissue remodeling (χ^2 -criterion =13,71, $p=0,0002$). A statistically significant effect of an increase in the vascular mass on the risk of TIF was determined (χ^2 -criterion =6,55, $p=0,01$).

Conclusion. We established that changes in the structure of small diameter kidney arteries in chronic glomerulonephritis occurs according to a hypertrophic type. Remodeling of small diameter kidney arteries plays significant role on the risk of TIF.

Key words: chronic glomerulonephritis, tubulointerstitial fibrosis, interlobular artery, prognosis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: es.med@mail.ru; batyushin-m@rambler.ru

[Левицкая Е. С. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-6165-3943, Батюшин М. М.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, зав. нефрологическим отделением клиники, ORCID: 0000-0002-2733-4524, Чистяков В. А. — д.б.н., зав. лабораторией экспериментального мутагенеза НИИ биологии, ORCID: 0000-0002-2596-0855, Разина А. В. — к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения клиники, ORCID: 0000-0001-8869-151X, Дударев И. В. — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-9509-6970].

Введение

Тубулоинтерстициальные изменения адаптивного или дезадаптивного характера при хроническом гломерулонефрите (ХГН) являются определяющими в прогнозе развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [1, 2]. Скорость ремоделирования ткани почек зависит от многих факторов. Безусловно, определяющим компонентом в структурной перестройке тубулоинтерстиция является аутоиммунная агрессия, с активацией системы комплемента, медиаторов воспаления, каскада сигнальных путей. Важное значение также оказывает гемодинамическая перегрузка почечной ткани, что ускоряет повреждающий эффект. Конечной точкой в ремоделировании тубулоинтерстиция является формирование тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) с нарушением функции почек и развитием терминальной ХПН.

Известно, что сосудистое русло участвует, вероятно, в ремоделировании почек. Большинство проведенных исследований, касающихся значимости структурной перестройки сосудистой ткани в формировании фиброза тубулоинтерстиция, посвящено почечной артерии [3]. Роль артерий почек малого диаметра недостаточно изучена в механизме повреждения почечной ткани. Более того, в настоящее время не существует систем стратификации риска формирования ТИФ в зависимости от ремоделирования артерий почек малого диаметра у пациентов с ХГН.

Иерархия строения сосудистого русла почек позволяет предполагать важное значение малых почечных артерий в повреждении ткани почек с прогрессированием процесса. Изменение структуры сосудов малого диаметра является непосредственной причиной нарушения перфузии зависимого органа, уже поврежденного патологическим процессом. Возникает феномен “разрядки” почечной ткани, характеризующийся уменьшением функционально эффективного тубулоинтерстиция на одну единицу сосуда. Замыкание “порочного круга” является необратимым процессом и одним из главных факторов более быстрого развития ХПН [4].

В виду высокой значимости структурной и функциональной состоятельности артериального русла необходимым является детальное изучение компонентов ремоделирования сосудов почек малого диаметра в прогнозе развития ТИФ.

Целью исследования являлась оценка влияния структурной перестройки артерий почек малого диаметра на вероятность развития ТИФ у пациентов с ХГН.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 97 пациентов с первичными гломерулонефритами. Средний возраст пациентов составил $37,27 \pm 1,2$ лет, среди которых мужчин были 61 пациент, женщин — 36. Средняя длительность наличия ХГН находилась в диапазоне $4,16 \pm 0,47$ лет.

Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие показаний к проведению нефробиопсии. Основными критериями исключения — вторичный характер гломерулонефрита, тяжелая сопутствующая патология, возраст пациентов <18 лет и >80 лет.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

У всех пациентов, включенных в исследование, производился анализ клинико-лабораторных данных, таких как вес, уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) при включении в исследование, а также максимальные величины САД и ДАД (согласно анамнезу), степень артериальной гипертензии (АГ), частота сердечных сокращений, концентрация креатинина, мочевины сыворотки крови, подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле $СКД-EPI$, уровень белка в разовой и суточной порциях мочи.

При нефробиопсии производили анализ состояния почечной ткани, в частности, на наличие или отсутствие ТИФ. После обседа первичного материала установлено, что наличие ТИФ обнаружено у 73 (75,3%) пациентов, отсутствие ТИФ зарегистрировано у 24 (24,7%) больных. На основании наличия или отсутствия признака ТИФ пациенты были ранжированы в 2 группы. К первой группе отнесены пациенты с ТИФ, ко второй — без ТИФ. В таблице 1 показана сравнительная характеристика двух групп исследования.

По представленным данным не выявлено статистически достоверной разницы по полу, возрасту и длительности заболевания. Однако установлена статистическая разница, основанная на признаке ТИФ по уровню САД, креатинина, мочевины, СКФ, что являлось предсказуемым, и характеризует патогенетические процессы при дезадаптивном ремоделировании тубулоинтерстиция. Показатели суточной экскреции белка с мочой являются статистически однородными и демонстрируют равные условия прогрессирования основного заболевания.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика двух групп исследования

Показатель	Первая группа	Вторая группа	p
Мужчины/женщины, абс. (%)	48 (65,8)/25 (34,2)	13 (54,2)/11 (45,8)	0,22
Возраст, лет	38,7 [19,0-69,0]	33,04 [22,0-52,0]	>0,2
Длительность ХГН, лет	3,74±0,46	5,4±1,23	0,12
САД, мм рт.ст.	130,0±2,03	116,5±5,3	0,005
ДАД, мм рт.ст.	83,01±1,24	80,42±10,52	0,3
САД макс, мм рт.ст.	157,45±2,88	138,96±3,67	0,001
ДАД макс, мм рт.ст.	94,6±1,29	92,1±2,08	0,34
АГ 1 степени, абс. (%)	11 (15,07)	6 (25,0)	0,21
АГ 2 степени, абс. (%)	37 (50,7)	7 (29,2)	0,054
АГ 3 степени, абс. (%)	12 (16,4)	2 (8,3)	0,27
ЧСС, уд./мин	74,8±0,75	74,79±1,42	0,99
Креатинин, мкмоль/л	116,33±7,62	79,13±6,71	0,009
Мочевина, ммоль/л	8,44±0,7	5,66±0,5	0,04
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	80,87±4,41	100,21±6,01	0,02
Белок суточной порции мочи, г/л	3,35±0,6	5,5±1,7	0,13

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений.

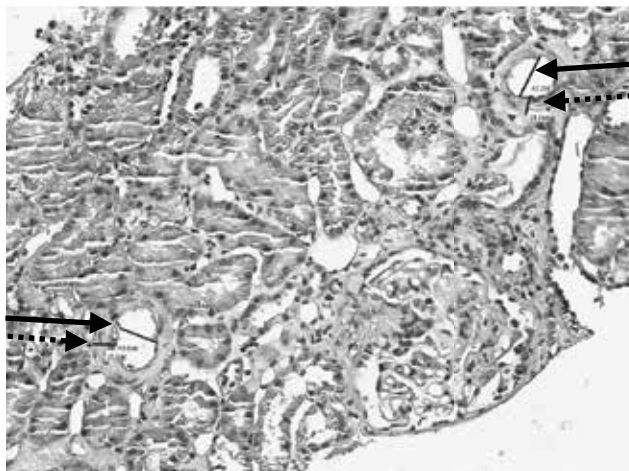


Рис. 1 Пример измерения МА в нефробиоптате.

Примечание: сплошная стрелка — измерение внутреннего диаметра МА, пунктирная стрелка — измерение толщины МА.

В рамках нефробиопсии была проведена вазометрия — измерение структур почечных артерий малого диаметра. Учитывались показатели внутреннего и внешнего диаметров, толщина стенки артерии, интимы, меди, комплекса интима-медиа (КИМ), сосудистая масса (СМ).

СМ рассчитывалась по формуле:

$$СМ = (d_{\text{внеш}} - d_{\text{внут}}) / 2 \times 3,14 \text{ (мм}^2\text{)},$$

где $d_{\text{внеш}}$ — внешний диаметр артерии, $d_{\text{внут}}$ — внутренний диаметр артерии.

КИМ рассчитывали как сумму величины меди и интимы артерии.

Наиболее часто в нефробиоптате оказывалась доступной для проведения необходимых измерений междольковая артерия (МА), в связи с этим все расчеты структур почечных артерий малого диаметра проводились на примере МА.

Морфометрия проводилась с использованием цифрового микроскопа “Leica DMD108” (рисунок 1).

Статистический анализ результатов был осуществлен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0, с использованием определения среднего значения выбранных параметров и их ошибки, вычисление критерия достоверности Стьюдента (p), а также осуществлялся анализ нелинейной оценки. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Наряду с уже продемонстрированными данными статистической разницы между исследуемыми группами по гемодинамическим параметрам, дальнейший анализ полученных данных позволил установить статистически высоко достоверные значения влияния уровня САД на вероятность развития ТИФ. Установлено, что продолжающееся персистирующее повышение уровня САД, приводит к более высокому риску развития ТИФ (χ^2 -критерий = 11,36, $p = 0,0008$), по сравнению с аналогичным максимальным повышением в анамнезе (χ^2 -критерий = 11,36, $p = 0,0008$). Логистические кривые вероятности развития ТИФ при ХГН в зависимости от уровня САД представлены на рисунках 2 и 3.

При анализе уровней ДАД, полученных при включении пациента в исследование (χ^2 -критерий = 2,01, $p = 0,16$), и максимальных его значений в анамнезе (χ^2 -критерий = 1,73, $p = 0,19$) статистически достоверных показателей влияния на развитие ТИФ получено не было.

Важно отметить, что в прогнозировании развития ТИФ при ХГН необходимым является уровень повышения АД, а не сам факт наличия АГ (χ^2 -критерий = 3,28, $p = 0,07$). Однако необходимо

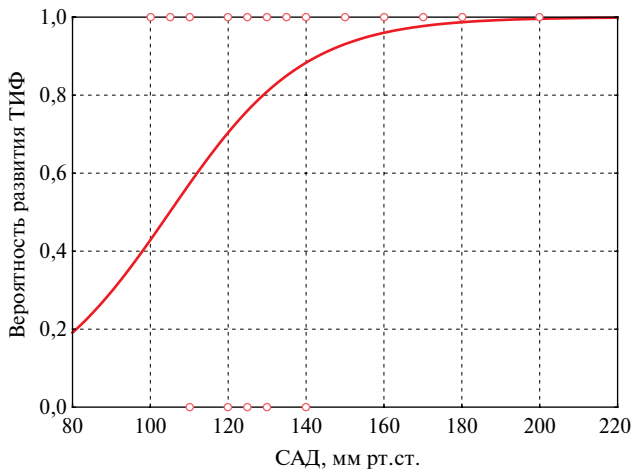


Рис. 2 Риск развития ТИФ при ХГН с учетом уровня САД и уравнение логистической регрессии.

Примечание: риск развития ТИФ = $\exp \cdot (-6,06 + [0,06 \cdot \text{САД (мм рт.ст.)}]) / (1 + \exp \cdot (-6,06 + [0,06 \cdot \text{САД (мм рт.ст.)}]))$.

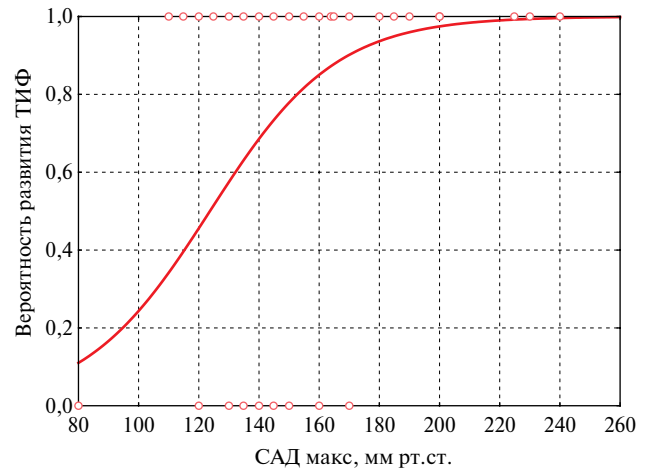


Рис. 3 Риск развития ТИФ при ХГН с учетом уровня максимального САД в анамнезе и уравнение логистической регрессии.

Примечание: риск развития ТИФ = $\exp \cdot (-5,9 + [0,05 \cdot \text{САД макс (мм рт.ст.)}]) / (1 + \exp \cdot (-5,9 + [0,05 \cdot \text{САД макс (мм рт.ст.)}]))$.

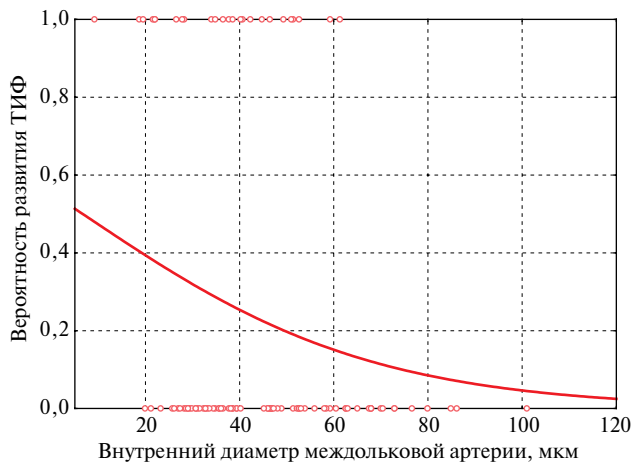


Рис. 4 Вероятность развития ТИФ при ХГН с учетом величины внутреннего диаметра МА и уравнение логистической регрессии.

Примечание: риск развития ТИФ = $\exp \cdot (0,22 + [-0,03 \cdot \text{внутренний диаметр МА (мкм)}]) / (1 + \exp \cdot [-0,03 \cdot \text{внутренний диаметр МА (мкм)}])$.

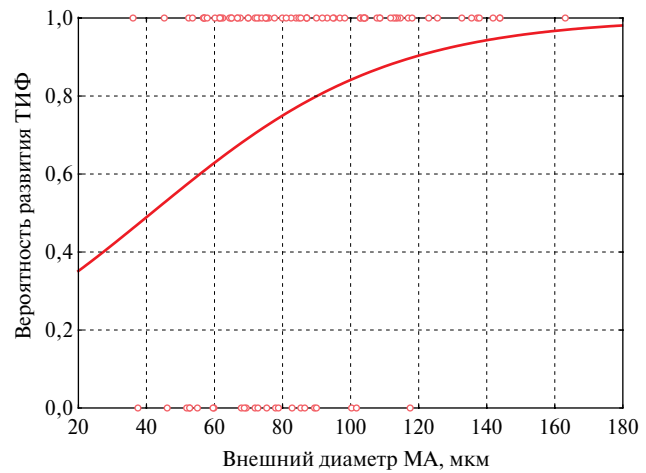


Рис. 5 Вероятность развития ТИФ при ХГН с учетом величины внешнего диаметра МА и уравнение логистической регрессии.

Примечание: риск развития ТИФ = $\exp \cdot (-1,18 + [0,03 \cdot \text{внешний диаметр МА (мкм)}]) / (1 + \exp \cdot (-1,18 + [0,03 \cdot \text{внешний диаметр МА (мкм)}]))$.

подчеркнуть тенденцию к статистически достоверным значениям.

Получены также статистически достоверные данные, отражающие влияние АГ в зависимости от уровня АД на вероятность развития ТИФ. При увеличении АГ с 1 до 2 степени повышение риска ТИФ возрастает на 8,3%, а со 2 до 3 степени — на 8,6% (χ^2 -критерий = 5,4, $p=0,02$).

Представленные данные являются ожидаемыми и отражают единую концепцию о повреждении почечной ткани в ответ на системную гемодинамическую перегрузку. Представление полученных сведений являлось необходимым с целью демонстрация статистической достоверности полученных результатов и общей концепции влия-

ния гемодинамического фактора на тубулоинтерстиций.

Важными являются данные, отражающие вклад ремоделирования артерий почек малого диаметра в прогрессировании ТИФ при ХГН. Установлено, влияние размера внутреннего и внешнего диаметров МА на изучаемый риск. Необходимо отметить, что вероятность развития ТИФ повышается при уменьшении внутреннего диаметра МА (χ^2 -критерий = 5,34, $p=0,02$) и увеличении внешнего χ^2 -критерий = 7,77, $p=0,005$). Графическое отображение величины изучаемого риска представлены на рисунках 4 и 5.

Анализ толщины стенки МА позволил установить статистически достоверное влияние на вероятность развития ТИФ (χ^2 -критерий = 4,04, $p=0,04$).

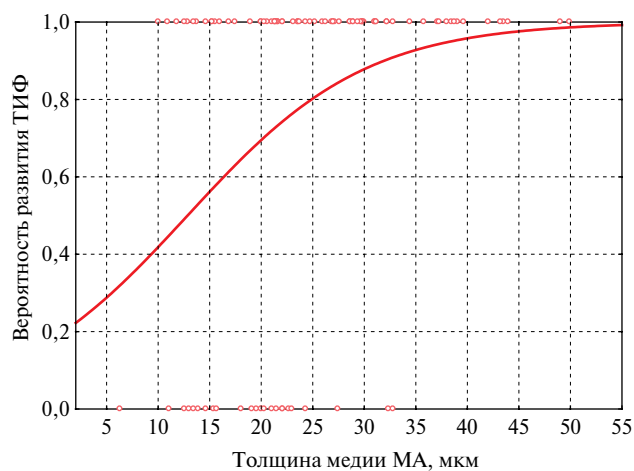


Рис. 6 Вероятность развития ТИФ при ХГН с учетом величины меди MA и уравнение логистической регрессии.
Примечание: риск ТИФ = $\exp \cdot (-1,48 + [0,1 \cdot \text{толщина меди (мм)}]) / (1 + \exp \cdot (-1,48 + [0,1 \cdot \text{толщина меди (мм)}]))$.

При увеличении толщины стенки с 10 мкм до 20 мкм риск возрастает на 8,8%, при дальнейшем увеличении еще на 10 мкм — на 7,5%, при утолщении с 30 до 60 мкм — на 14,3%.

Был проведен анализ влияния на изменения тубулоинтерстиция компонентов сосудистой стенки — интимы, меди. Установлено, что толщина интимы не имеет статистически достоверного влияния на риск формирования ТИФ ($p=0,29$), тогда как толщина меди имеет высоко достоверное статистическое значение в ремоделировании почечной ткани (χ^2 -критерий = 13,71, $p=0,0002$). Графическое отображение риска развития ТИФ от величины меди MA представлено на рисунке 6. Кривая логистической регрессии позволяет установить, что минимальное увеличение толщины меди артериальной стенки приводит к значительному повышению риска развития и прогрессирования ТИФ. Показатель КИМ, являющийся известным предиктором неблагоприятного прогноза при изучении крупных и средних артерий, показал статистически достоверное влияние на прогноз почечных осложнений и при исследовании артерий почек малого диаметра. При увеличении величины КИМ с 10 до 20 мкм риск ТИФ повышается на 17,1%, с 20 до 30 мкм — на 18,2%, а с 30 до 70 мкм — на 30,8% (χ^2 -критерий = 11,18, $p=0,0008$).

Еще одним показателем, принятым в представленном исследовании в качестве маркера структурной перестройки артерий малого диаметра, являлась СМ. Установлено статистически достоверное влияние СМ на риск ТИФ (χ^2 -критерий = 6,55, $p=0,01$) (рисунок 7).

Важно отметить, что при анализе графика логистической регрессии вероятности развития ТИФ, значительный прирост риска наблюдается до показателя 4,0 нм, с последующим меньшим приростом.

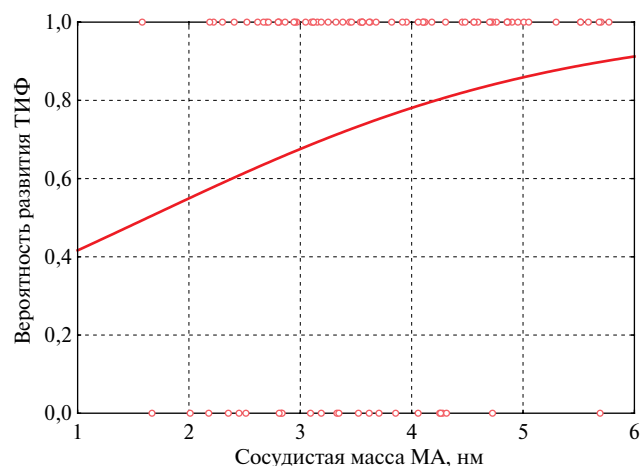


Рис. 7 Вероятность развития ТИФ при ХГН с учетом величины СМ MA и уравнение логистической регрессии.
Примечание: риск ТИФ = $\exp \cdot (-0,87 + [0,54 \cdot \text{СМ (нм)}]) / (1 + \exp \cdot (-0,87 + [0,54 \cdot \text{СМ (нм)}]))$.

В связи с этим можно предположить, что вторичная профилактика прогрессирования ТИФ должна проводиться при показателе СМ $\geq 4,0$ нм, при величине $< 4,0$ нм исход в ТИФ становится практически неизбежным. При анализе медианы величины СМ MA пациентов, включенных в исследование, этот показатель составил 3,63 нм.

В результате полученных данных был проведен дополнительный анализ, необходимый для формирования выводов исследования, основанных на подтверждении зависимости структурной перестройки артерий почек малого диаметра и гемодинамического фактора. Для возможности проведения такого анализа был выбран параметр КИМ, как один из основных, отражающих изменение артериальной структуры, с определением медианного значения, которое составило 29,72 мкм. Произведено ранжирование: ранг 1 соответствовал величинам КИМ $\geq 29,72$, ранг 0 $< 29,72$ мкм. В результате статистического анализа установлено, что при КИМ $\geq 29,72$ мкм средний уровень САД, выявленный при включении пациентов в исследование, составил $131,53 \pm 2,65$ мм рт.ст., а при КИМ $< 29,72$ мкм — $121,9 \pm 3,08$ мм рт.ст., с полученной статистической разницей в показателях ($p=0,017$). При изучении максимального САД получены результаты, близкие к достоверным ($p=0,069$).

Обсуждение

Структурная перестройка артерий почек малого диаметра является важным патогенетическим механизмом ремоделирования тубулоинтерстиция независимо от первоначальной причины, вызвавшей его повреждение. Концептуальная модель ремоделирования артерий почек в патогенезе повреждения тубулоинтерстиция укладывается в несколько основных механизмов. Иерархия сосудистого русла физиологически обеспечивает нормальное функцио-

нирование зависимого органа — перфузию, за счет регулирования сосудистого тонуса, оптимальный метаболизм, путем адекватной доставки кислорода и растворенных веществ [5, 6]. При первично поврежденных почках последующее повреждение сосудистой ткани не вызывает сомнений. Однако вклад сосудистого ремоделирования артерий почек малого диаметра, а тем более значимость на фоне других повреждающих факторов до конца не изучены [6], особенно у пациентов с первичными ХГН. В обзоре 2016г показана роль хронической гипоксии в вероятности формирования хронических болезней почек [7]. Авторы утверждают, что активация лейкоцитов в ответ на хроническую гипоксию, запускает цитокиновое звено повреждения ткани почек, в т.ч. тубулоинтерстиция, а также формирует эндотелиальную дисфункцию с функциональной и структурной недостаточностью сосуда. Таким образом, происходит замыкание порочного круга и, по всей видимости, замыкание “порочного круга” в цикле “тубулоинтерстиций — артерии почек”.

Далее концептуальная модель участия артериального русла малого диаметра в нарушении перфузии почек объясняется структурной перестройкой стенки артерии. Несомненно, первостепенная роль в развитии дезадаптивного ремоделирования при первичных ХГН, отводится иммунокомплексному повреждению. Однако существование неблагоприятного внутривисцерального факторного окружения приводит к потенцированию имеющихся факторов агрессии и усугубляет ремоделирование почечной ткани. В мировой литературе имеются научно-исследовательские работы, посвященные изменению резистивности кровотока по малым внутривисцеральным артериям [8, 9], в т.ч. и у пациентов с первичным гломерулонефритом и оценивающие состояние почечной ткани, в основном по клинико-лабораторным параметрам. Установлено, что повышение резистивного индекса по внутривисцеральным артериям ассоциировано с более выраженной стадией хронической болезни почек у пациентов с почечным аллотрансплантантом [8]. В обсуждении авторы приводят в качестве довода к изменению резистивного индекса экспериментальные данные, полученные на модели кролика. По мнению исследователей резистивный сосудистый индекс увеличивается при уменьшении просвета поперечного сечения дистального артериального русла [8, 10]. В другом исследовании, проведенном с целью валидации параметра резистивного индекса в группе пациентов, имеющих паренхиматозные заболевания почек, выполнено изучение соответствия резистивного индекса и гистопатологических изменений, полученных при биопсии почки. Авторы продемонстрировали прямую корреляционную зависимость между резистивным артериальным индексом и распространенностью артериосклероза, склероза

клубочков, отеком и очаговым интерстициальным фиброзом [11]. Важно подчеркнуть, что составляющими сосудистого резистивного индекса является не только структурная перестройка артериальной стенки, но и перегрузка гемодинамическим фактором, а в совокупности — маркером прогрессирования снижения почечной функции и смерти пациента [12]. Выше представленные результаты позволяют подтвердить полученные сведения о статистической достоверности влияния изменения структуры артерий почек малого диаметра на риск развития ТИФ, а также величины САД.

Проведенный дополнительный анализ в исследовании о зависимости ремоделирования МА и величине САД может свидетельствовать о том, что наличие АГ у пациентов с первичными ХГН может быть сформировано в результате изменения структуры артерий почек малого диаметра. И, таким образом, ремоделирование артериального русла малого диаметра является причиной не только потенцирования ТИФ, но и формирование АГ с еще большим повреждением тубулоинтерстиция.

Исследование на экспериментальных животных показало возможность изменения артериальной стенки с или без влияния АГ. Авторы исследования вводили животным препарат, не допускающий развития АГ, но вызывающий гипертрофию меди сосуда. В результате показано увеличение толщины стенки малых артерий у животных без или с АГ [13]. При проецировании полученных данных на выводы к работе, можно предположить, что начальные изменения в тубулоинтерстиции, возникшие в результате действия этиологического фактора ХГН, выступают в роли потенцирующего фактора гипертрофии сосуда, с дальнейшим развитием процесса ремоделирования и замыканием “порочного круга”.

Заключение

В результате выполненной работы установлено, что ремоделирование почечных артерий малого диаметра является предиктором прогрессирования ТИФ у пациентов с первичными ХГН. Причем ремоделирование почечных артерий может быть как зависимым от наличия АГ, так и формироваться в результате первоначальных изменений тубулоинтерстиция. Полученные данные могут иметь прикладное значение в современной клинической практике, как дополнительная стратификация прогрессирования ХПН. Более того, представленная информация может служить основой для более углубленного изучения проблемы прогрессирования ТИФ у пациентов с ХГН.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Menn-Josephy H, Lee CS, Nolin A, et al. Renal Interstitial Fibrosis: An Imperfect Predictor of Kidney Disease Progression in Some Patient Cohorts. *Am J Nephrol*. 2016;44:289-99. doi:10.1159/000449511.
2. Levitskaya ES. Mechanisms of formation of kidney fibrosis with consideration of microvascular lesion. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2017;8(1):21-7. (In Russ.) Левицкая Е.С. Механизмы формирования фиброза почек с учетом микрососудистого поражения. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;8(1):21-7.
3. Meola M, Samoni S, Petrucci I. Clinical Scenarios in Chronic Kidney Disease: Chronic Tubulointerstitial Diseases. *Contrib Nephrol*. 2016;188:108-19. doi:10.1159/000445473.
4. Levitskaya ES, Batiushin MM, Pasechnik DG, Asrumjan JeG. Renal artery remodeling is the initiator and target of the cardio-renal continuum. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):90-7. (In Russ.) Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Асрумян Э.Г. Ремоделирование почечных артерий — инициатор и мишень кардио-ренального континуума. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):90-7. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-90-96.
5. Lockhart CJ, Hamilton PK, Cathy E, et al. End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: the role of the microcirculation. *Clinical Science*. 2008;116(3):175-90. doi:10.1042/CS20080069.
6. Prommer HU, Maurer J, Websky K, et al. Chronic kidney disease induces a systemic microangiopathy, tissue hypoxia and dysfunctional angiogenesis. *Scientific Reports* 2018; volume **8**, Article number: 5317. doi:10.1038/s41598-018-23663-1.
7. Fu Q, Colgan SP, Shelley CS. Hypoxia: The Force that Drives Chronic Kidney Disease. *Clin Med Res*. 2016;14(1):15-39. doi:10.3121/cmr.2015.1282.
8. Winther SO, Thieson HC, Poulsen LN, et al. The Renal Arterial Resistive Index and Stage of Chronic Kidney Disease in Patients with Renal Allograft. *PLoS One*. 2012;7(12):e51772. doi:10.1371/journal.pone.0051772.
9. Fiorini F, Barozzi L. The role of ultrasonography in the study of medical nephropathy. *J Ultrasound*. 2007;10(4):161-7. doi:10.1016/j.jus.2007.09.001.
10. Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology*. 1999;213(1):258-64. doi:10.1148/radiology.213.1.r99oc19258.
11. Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, et al. Duplex Doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopathologic correlation. *J Ultrasound Med*. 1991;10(4):189-94.
12. de Vries AP, van Son WJ, van der Heide JJ, et al. The predictive value of renal vascular resistance for late renal allograft loss. *Am J Transplant*. 2006;6(2):364-70. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01192.x.
13. Ding Y, Wu CC, Garcia V, et al. 20-HETE induces remodeling of renal resistance arteries independent of blood pressure elevation in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305(5):F753-63. doi:10.1152/ajprenal.00292.2013.